

学位授与番号	甲第1558号
学位授与年月日	平成14年12月31日
氏 名	北 方 秀 一
学位論文題目	Essential Roles of Tumor Necrosis Factor Receptor p55 in Liver Metastasis of Intrasplenic Administration of Colon 26 Cells (Colon26 脾内投与による肝転移過程における tumor necrosis factor p55の役割)
論文審査委員	主 査 教 授 佐 藤 博 副 査 教 授 三 輪 晃 一 教 授 小 林 健 一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

肝転移は大腸がんをはじめ多くの腫瘍において、予後を決める重要な因子である。転移成立には、腫瘍細胞の血管内皮への接着、基底膜の破壊、侵入、増殖に必要とされる血管新生など多くの段階が関わっている。一方、Tumor Necrosis Factor (TNF) α は元来、腫瘍壊死を誘導するサイトカインとして同定されたが、最近になり血管新生因子、接着分子等の発現を誘導し、転移を促進させることが示されてきた。本研究では TNF α の主要なレセプターである TNF receptor (TNFR) p55 のノックアウトマウスを用い肝転移における TNF α の役割を検討した。結果は以下のように要約される。

1. BALB/c 野生型マウスおよび BALB/c TNFR p55 ノックアウトマウスを用い、colon26 細胞を脾臓内に移植したモデルでは、約 2 週間後に肉眼的肝転移を認めた。転移した肝において TNF α の産生を免疫染色、RT-PCR 法にて確認した。
2. 24 日後の転移率、腫瘍径、個数を比較し、さらに転移率の違いの原因を検討するため肝を摘出し血管新生因子、MMPs、接着分子の mRNA、蛋白の発現を比較検討した。野生型群では 26 例中 24 例 (92%) に多発性肝転移巣が観察されたのに対し、ノックアウト群では、転移巣は 26 例中 12 例 (46%) にしか認められなかった。原発巣の直径、脾臓の重量には有意差は認めなかったが、肝重量、転移巣の最大径、体積では、ノックアウト群で有意に減少した。
3. colon26 移植により、VEGF、HB-EGF、Flk-1、Flt-1 などの血管新生因子、MMP-9、TIMP-1 などの基底膜破壊酵素、VCAM-1、E-selectin などの接着分子の発現が増強することが示された。また、これらの因子のうち VCAM-1 の発現増強は TNF receptor p55 ノックアウトマウスで抑制された。

以上の結果より、TNF receptor p55 依存性におきる VCAM-1 発現亢進が colon26 の肝転移成立過程、とくに転移成立早期の段階において関与していることが示された。

本研究は肝転移における TNF receptor p55 の機能を明らかにしたものであり、学位授与に値すると評価された。